

ANNEE 1970

THESE

N^o

749

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard, René LETELLIER

Né le 31 juillet 1937 à VERNEUIL-SUR-AVRE (Eure)

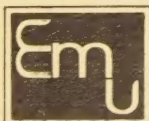
Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU BLOCAGE
DE LA LACTATION PAR LES OESTROGENES
PERCUTANES DANS LE POST-PARTUM IMMEDIAT

Président : F. LEPAGE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551515_0024

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Bernard, René LETELLIER

Né le 31 juillet 1937 à VERNEUIL-SUR-AVRE (Eure)

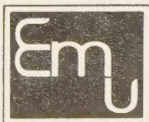
Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU BLOCAGE
DE LA LACTATION PAR LES OESTROGENES
PERCUTANES DANS LE POST-PARTUM IMMEDIAT

Président : F. LEPAGE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A ma Famille

qui m'a tant soutenu dans la
poursuite des études

Aux Amis très chers

Recevez de l'auteur de l'ouvrage

à la fin de l'ouvrage

qui sera à l'usage de l'auteur

de l'ouvrage de l'auteur

A Monsieur le Professeur LEPAGE

Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

A Monsieur le Professeur LACOMME

Ancien Professeur de Clinique

Obstétricale à la Faculté de Médecine

qui nous a donné la passion de l'obstétrique

A Monsieur le Professeur HUGUIER

Professeur de la Clinique Gynécologique
de la Faculté de Médecine

qui nous a appris la patience et la
rigueur de la démarche du diagnostic
gynécologique

A Monsieur le Professeur LE LORIER

Chef de Service de la Maternité de
l'Hôpital Rothschild
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

qui nous a donné la pratique de l'obstétrique

En hommage respectueux

A Monsieur le Docteur SCHEBAT

Chef de Service à la Maternité de
l'Hôpital de la Cité Universitaire

qui nous a inspiré et guidé dans
l'élaboration de cette thèse

I N T R O D U C T I O N

La thérapeutique hormonale sexuelle en quelques dizaines d'années a vu s'étendre considérablement son champ d'action. Il n'est pas de domaine de la vie sexuelle qu'elle ne concerne, amendant ou rompant des processus physiologiques et pathologiques.

Ainsi expérimentalement puis cliniquement, dès 1936, s'est-on attaché, à bloquer la montée laiteuse du post-partum immédiat par les oestrogènes injectables.

L'activité thérapeutique de ces produits débordant largement la seule action locale s'avérait alors de maniement difficile.

En 1954 seulement, une nouvelle expérimentation clinique utilisait la voie percutanée, dénuée d'effets secondaires parasites. Cette méthode d'absorption avait été reconnue par les travaux de B. ZANDEK sur la souris dès 1929. Les recherches de M.F. JAYLE par des méthodes quantitatives de dosage montraient que les oestrogènes administrés par voie sous cutanée, orale ou transcutanée, avaient des propriétés variables selon le mode d'administration.

Récemment les techniques utilisant le Tritium et le Carbone I⁴ ont mis en évidence la possibilité d'un métabolisme extra-hépatique pour certains stéroïdes, et le passage d'oestrogènes par voie percutanée, expliquant de la sorte les différences d'activité thérapeutique.

Cette étude, uniquement clinique, n'aura pour perspective que d'apprécier la valeur de cette technique d'application des oestrogènes dans l'arrêt de la montée laiteuse du post-partum immédiat.

L'expérimentation, sur 590 cas, a été pratiquée dans les Maternités de l'Hôpital de la Cité Universitaire et de l'Hôpital Rothschild, de 1966 à 1969.

Après un court rappel de la physiologie de la Lactation, nous étudierons :

- Les diverses méthodes d'ablactation
- Le mécanisme d'absorption cutanée des hormones stéroïdes
- L'absorption cutanée des oestrogènes

Enfin, nous exposerons l'expérimentation clinique et ses résultats.

RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION

Au cours de la grossesse la glande mammaire atteint son plein développement en deux étapes.

- La mammogénèse

Dans les trois premiers mois, les différents canaux galactophores prolifèrent, s'allongent, les bourgeons épithéliaux d'attente en massue se transforment en acini et viennent directement en contact avec les vaisseaux après la fonte du tissu graisseux et la raréfaction du tissu paléal.

Ce développement est conditionné par l'augmentation des taux de stéroïdes sexuels.

Les oestrogènes déterminent le développement du système excréteur; la progestérone, la croissance alvéolo-acineuse.

Outre cette action synergique, la participation hypophysaire est nécessaire par la prolactine, par l'A.C.T.H. qui stimule les glandes cortico-surrénales.

Le rôle de la T.S.H. de la thyroxine et la S.T.H. reste mal établi. Depuis les travaux de JOSIMOVITCH - GRUMBACH, KAPLAN, on souligne l'importance dans la mammogénèse d'une hormone placentaire, H.P.L. (HUMAN PLACENTAL LACTAGEN) très voisine de la S.T.H., décelable dès la huitième semaine, elle atteint un maximum en fin de grossesse et disparaît après la délivrance. Il est prouvé qu'elle possède au moins deux actions :

- L'une locale permettrait la croissance et le développement de la glande mammaire. Son rôle sur le déclenchement de la montée laiteuse est inconnu.

- L'autre générale, sur le métabolisme des glucides et des acides gras. Ainsi pourraient s'expliquer certains diabètes gravidiques.

- La sécrétion du colostrum

Elle marque le début de la phase sécrétoire et atteint son maximum au dernier trimestre de la grossesse. Le colostrum liquide jaune opalescent, riche en protides, pauvre en lipides, reste de composition et de

fonction fort mal connues. Sa provenance même est discutée. Lait modifié par une rétention prolongée et par des phénomènes de résorption ou bien sécrétion des seuls canaux galactophores sous l'influence de la prolactine qui n'y serait pas inhibée.

- La Lactogénèse

Après l'accouchement survient la lactogénèse ou montée laiteuse. Le colostrum en une dizaine de jours va disparaître laissant place à une sécrétion uniquement lactée.

Elle est marquée par d'intenses phénomènes de sécrétion. Les éléments épithéliaux s'hypertrophient en contact direct avec les vaisseaux.

Chaque acinus évolue pour son propre compte

- Dans un premier stade, les cellules énormes sous tension se chargent au pôle apical de granulations graisseuses et de débris nucléaires ;

- Au stade sécrétoire, après désunion de la membrane cellulaire apicale son contenu tombe dans la lumière du canal excréteur. Il en est chassé par la contraction des cellules myoépithéliales de Boll.

- La portion basale de la cellule contenant noyau profond et chondriome va servir de base au stade de réparation.

Le cycle sécrétoire est de durée courte et variable d'un acinus à l'autre.

- Le mécanisme de la montée laiteuse

Elle est bloquée au cours de la grossesse par l'action inhibitrice sur la prolactine de certains taux d'oestrogènes-progestéron , et ne se produit normalement qu'après l'expulsion du placenta.

Elle est sans rapport avec la vacuité utérine ou l'expulsion du fœtus car elle se voit en cas de grossesse interrompue, de grossesse abdominale ou de mole hydatiforme.

Par contre la lactogénèse est faible quand on injecte, en cas de déclenchement artificiel du travail à terme, de fortes doses d'oestrogènes pendant plusieurs jours ; ou en cas de menace d'accouchement prématuré, des quantités importantes de caproate de 17 hydroxy-progestérone. La résorption de ces produits en solution huileuse persiste au-delà de la naissance entraînant une classique hypogalactie (86).

La montée laiteuse ne paraît possible que par la chute du couple oestro-progestatif à un taux seuil en deçà duquel la prolactine n'est plus inhibée.

Pendant la grossesse les taux et le rapport oestrogènes progestérone semblent induire par les chémorécepteurs hypothalamiques la sécrétion d'un facteur inhibiteur de la prolactine. Celui-ci passant par le système porte hypothalamo-antéhypophysaire de Popa permet la synthèse mais bloque le largage de la prolactine dans la circulation générale. L'hypophyse de grossesse apparaît augmentée de volume, constituée en majorité de cellules "éta" à granulations très érythrophiles plus volumineuses et plus réfringentes que celles des cellules corticotropes "epsilon".

Après la délivrance et la chute des taux d'oestrogènes, il y aurait libération de l'antéhypophyse par arrêt de sécrétion du facteur hypothalamique inhibiteur (23).

A elle seule, la prolactine ne peut induire la lactogénèse : elle ne se produit pas chez l'animal hypophysectomisé dans le post-partum (Houssay) ou dans le syndrome de Sheehan.

La montée laiteuse nécessite un groupe d'hormones le complexe lactogène hypophysaire, A C T H, T S H, S T H. Il mobilise les matériaux nécessaires à l'acinus pour élaborer le lait, contrôlant le métabolisme de l'eau, favorisant la rétention de sodium, mobilisant les graisses, augmentant la glycémie par l'intermédiaire des glandes cortico-surrénales et thyroïde.

- La Galactopoïèse

L'entretien de la sécrétion et de l'excrétion du lait après la montée laiteuse, nécessite le maintien pendant quelques temps du complexe lactogène antéhypophysaire. Celui-ci est assuré par un réflexe neuro-hormonal que déclenche la succion du mamelon par le nouveau-né.

Ces influx nerveux partis du mamelon très riche en récepteurs sensoriels atteignent la région hypothalamique, libérant ou inhibant divers médiateurs chimiques. L'importance de ce stimulus nerveux a été démontrée par des expériences de section de moelle sur la rate en lactation (36 50). Celle-ci n'est conservée que par la succion des mamelles innervées par le nerf rachidien passant au-dessus de la section.

Au niveau de la post hypophyse ce réflexe entraîne la libération d'ocytocine et de pitressine. Ceci selon une modalité différente d'avec l'anté-hypophyse. Le stimulus nerveux atteint les noyaux supra-optiques neuro-sécréteurs, déclenche la synthèse d'un précurseur qui est drainé par la tige pituitaire dans la Post hypophyse. Celle ci semble avoir surtout un rôle de réservoir.

L'ocytocine par voie sanguine provoque la contraction des cellules myoépithéliales des acini et des tubes excréteurs. Les alvéoles se contractent, les galactophores se dilatent.

L'hormone antidiurétique favorise la réabsorption tubulaire de l'eau et la garde à la disposition de la sécrétion mammaire.

De plus, la vidange des acini est nécessaire à la galactopoïèse. Plus la pression intra-alvéolaire augmente, plus la sécrétion lactée diminue. L'hyperpression mécaniquement entraîne la compression du réseau nourricier qui enserre l'alvéole.

Compte tenu des interréactions entre cortex, hypothalamus et complexe hypophysaire, il est aisé de comprendre le rôle prépondérant que peut avoir le psychisme : une violente émotion peut tarir un allaitement. Les cris de l'enfant provoquent une galactorrhée spontanée.

Toutes conditions physiologiques remplies, il semble bien que le plus ou moins grand désir de prolonger au delà de l'accouchement la symbiose mère-enfant fait la qualité d'un allaitement (29).

Ce rappel physiologique va permettre de saisir à quelle étape de la lactogénèse peuvent agir les diverses méthodes d'ablactation.

LES DIVERSES METHODES D'ARRET DE LA MONTEE LAITEUSE

Dans ce chapitre seront exposés moyens, résultats et inconvénients des diverses thérapeutiques. Le seul fait de leur grand nombre prouve qu'il n'en est pas de parfaite.

I - En premier lieu, la compression mammaire maintenue pendant une dizaine de jours, associée à une restriction hydrique, voire une purge à l'huile de ricin ou au sulfate de soude. Dans plus de la moitié des cas, on assiste à une montée laiteuse très douloureuse entraînant l'insomnie. Antiphlogistine et aspirine aident à passer ce cap difficile du troisième, quatrième jour. Son inconfort est grand particulièrement pour les mères césarisées qui limitent au maximum leur respiration abdominale, alors que le thorax est pris dans un carcan inextensible. L'emploi de bandes Velpeau offre une compression de réalité très douteuse. Son principe thérapeutique vise à un effet local, purement symptomatique en empêchant la vidange alvéolaire.

Dans la plupart des thérapeutiques qui suivent, cette immobilisation par un bandage serré, reste absolument de règle.

II - Un deuxième groupe est représenté par les diurétiques, leur emploi est en fait assez empirique. La diminution de l'apport hydrique est censé diminuer le volume de la sécrétion mammaire. DUKMAN a établi par une étude précise que la quantité de liquide ingéré ou éliminé, n'avait aucune influence sur la lactation.

On connaissait déjà l'action des diurétiques, mais c'est l'introduction des diurétiques sulfamidés maniables et peu toxiques qui a largement ouvert la voie à cette méthode d'inhibition.

Depuis une dizaine d'années qu'ils sont maintenant connus, toute une série de travaux européens leur ont été consacrés. Les plus employés sont les dérivés thiazidiques et indoliques. La posologie moyenne est de 2 à 3 comprimés quotidiens auxquels on adjoint systématiquement 1g de chlorure de potassium, pendant 3 à 8 jours selon les auteurs.

La compression mammaire y est toujours associée (55). Les pourcentages de succès varient de 77 à 90 % - (87) (16) (79). Ils augmentent notablement la diurèse entraînant parfois brûlures gastriques ou réactions cutanées allergiques. On ne constate pas de dépression kaliémique, leur inconvénient reste l'emploi de bandage.

- Les thérapeutiques hormonales plus anciennes, à visée étiologique cherchent à maintenir inhibée la sécrétion de prolactine, reconnue responsable de la montée laiteuse.

Successivement ont été employés les androgènes, les oestrogènes; l'association oestrogène-androgène et plus récemment les progestatifs de synthèse.

- Les Androgènes :

La testostérone fut d'abord employée pour atténuer les congestions mammaires en phase inter ou pré-menstruelle dans les mastoses, puis pour bloquer la galactogénèse. Ils agiraient sur l'hypothalamus et les récepteurs sexuels que sont les seins. Les formes les plus utilisées sont les esters de testostérone, acétate et propionate, présentés en solution huileuse (12). Leur action s'étend sur 3 à 4 jours. La posologie reste élevée de 100 à 200 mg. L'injection intramusculaire est souvent renouvelée après la délivrance, au moment de la montée laiteuse et vers le 10ème jour, s'il existe une montée secondaire. Pour pallier à ces injections itératives a-t-on proposé des formes retard. 200 mg d'oénanthate ou de benzyl-carbonate de testostérone sont injectés après la délivrance. Le pourcentage de succès s'étale entre 75 et 85 % (18) (82).

Cette thérapeutique n'est pas sans inconvénient. Le risque d'hirsutisme est indubitable d'autant que la dose est plus forte, entraînant hypertrichose ou modification de la voix. Elle retarderait l'involution utérine et la date du retour de couches.

- Les Oestrogènes :

Les accidents de l'androgénothérapie lui ont fait préférer les oestrogènes. Essentiellement les produits de synthèse actifs par voie orale plus maniables.

Pour l'essentiel sont utilisés :

- Diénoestrol à la dose totale de 60 mg étalée sur 4 jours (54) (72)
- Diéthylstilboestrol à la dose totale de 30 mg sur 8 jours (40) (71)
- Ethinyloestradiol à la dose totale de 5 mg sur 10 jours (57) (85)

Rappelons qu'un tableau d'équivalence approximative par voie digestive donne :

- Ethinyloestradiol : 10
- Diéthylstilboestrol : 150
- Diénoestrol : 200

Ceci permet d'apprécier davantage la différence des posologies particulièrement avec l'éthinyloestradiol. En règle générale, ils doivent être administrés à doses dégressives pour éviter le phénomène de rebond à l'arrêt du traitement, la montée de lait secondaire.

Le mécanisme d'action reste imprécis. On pense, qu'outre son effet sur le système hypothalamo-hypophysaire, ils pourraient agir en bloquant les récepteurs sexuels que sont les acini par la modification du rapport utile oestrogène-progestérone.

Leur inconvénient majeur demeure les métrorragies, parfois très abondantes dans le post-partum ainsi qu'au retour de couches et l'irrégularité menstruelle ultérieure. Ceci a condamné à l'oubli l'emploi des oestrogènes retard comme le chlorotrianisène (53) (78) (89). De plus, on note fréquemment (15 %) une intolérance digestive à type de nausée ou vomissements parfois une réaction urticarienne qui oblige à la suspension de la thérapeutique, exceptionnellement une hépatite cholestatique.

Les résultats sur le blocage de la montée laiteuse du post-partum immédiat sont excellents avec un taux de succès de 90 % - (62) (63).

- L'association androgènes-oestrogènes

En France, (70), peu employée, elle a à l'étranger particulièrement aux U.S.A. de nombreux partisans (48) (58) (102) (97) (103).

Par rapport aux thérapeutiques précédentes, elle présente l'avantage de l'emploi de doses moindres mais actives par synergie, pour un effet identique. La formule de ces produits est évidemment complexe, pouvant contenir jusqu'à 5 esters, leur effet retard maxima se succède dans le temps. Par exemple :

5 mg de benzoate et phénylpropionate d'oestradiol, avec 100 mg de propionate, phénylpropionate et isocaproate de testostérone (101).

L'effet thérapeutique de ce produit s'étend sur plus d'un mois. On reste subjugué devant "l'absence de réactions secondaires".

Plus ordinairement est utilisé un mélange en solution huileuse de 4 mg de valérienate d'oestradiol et de 90,2 mg d'œnonthate de testostérone injecté avant même la délivrance. Selon le moment de l'injection les succès vont de 80 à 91,7 % (63).

Les auteurs ne notent aucun effet secondaire sur la date du retour de couches, la régularité du cycle ultérieur.

On fera seulement remarquer que cette méthode nécessite toujours la gêne d'une compression des seins, que l'injection douloureuse entraîne souvent un nodule de résorption.

- Les progestatifs de synthèse

Ils sont les derniers venus dans ce domaine thérapeutique. Leur principe d'action est identique à celui qu'ils possèdent employés comme contraceptifs.

En France plusieurs travaux ont été publiés sur la Noréthistérone et le Noréthynodrel (20) (56).

Une dose de 20 mg par jour pendant 5 jours est nécessaire. Les succès monteraient jusqu'à 93,3 %. Comme seul inconvénient peut-on noter certaines intolérances digestives à type de nausées, les risques autres sont les mêmes que dans la méthode contraceptive.

Il faut accessoirement mentionner comme autres méthodes thérapeutiques :

- La Méthylergobasine

Son mécanisme d'action demeure hypothétique. Elle agirait en provoquant la contraction des cellules myoépithéliales et la vidange des acini.

L'absence de succion amènerait l'arrêt rapide de la sécrétion. On l'administre lors des repas en deux prises de 30 gouttes pendant huit à quinze jours. Il est nécessaire d'y adjoindre une compression des seins et parfois un diurétique comme le Clopamide (38) (51). Les bons résultats seraient de 75%, c'est-à-dire les mêmes qu'avec le simple bandage compressif, mais les phénomènes douloureux seraient nettement raccourcis. Des inconvénients, tels que coliques utérines et intestinales, douleurs des seins et nausées avec malaise, se voient dans 25% des cas.

Et pour être complet, nous citerons les diverses thérapeutiques agissant sur la région hypothalamique. Avec des succès variables ont été essayés la Chlorpromazine, la Paraoxypropionphénone (10). Des essais assez concluants ont été obtenus en Russie par la suggestion (35).

Et pour rappeler les limites de tout traitement, voici les résultats obtenus par placebo dans les méthodes double aveugle (101).

Congestion mammaire ... 55,3%

Douleur 35,7%

Écoulement 25,5%

Ces placebos restent cependant dénués d'effets secondaires

Rappel des résultats globaux :

Bons Résultats

Bandage compressif	75%
Méthylergobasine	75%
Diurétiques	77%
Androgènes	85%
Oestrogènes oraux	90%
Oestroandrogènes	91%
Progestatifs	93,3%

La notion de "bons résultats" malgré les systèmes de cotation chiffrée, de double aveugle, ne peut qu'être subjective et variable d'un auteur à l'autre. Par contre, toutes ces méthodes présentent des effets secondaires indésirables. Aussi nous sommes nous attachés à l'étude clinique d'un oestrogène actif par voie percutanée pour constater un effet thérapeutique au moins égal aux meilleurs statistiques précédentes et dénué d'effet parasite.

L'ABSORPTION PERCUTANEE DES STEROIDES

La peau conçue comme un revêtement isolant l'organisme du milieu extérieur, peut cependant être pénétrée par de très nombreuses substances dans certaines circonstances. Le lieu de passage transcutané reste mal précisé.

Sur le plan histo-chimique, cette barrière comporte de nombreux éléments. De dehors en dedans, on distingue dans l'épiderme

- Un film lipidique constitué de la sueur, du sébum, et de lipides des cellules kératinisées, est perméable aux produits liposolubles, laisse plus lentement passer les hydrosolubles.

- La couche cornée, plus épaisse (110µ), perméable aux mêmes produits peut assurer leur stockage et une diffusion secondaire plus lente.

La zone barrière de Rein, située à la jonction des cellules vivantes et des cellules mortes, laisse passer les substances non ou faiblement polarisées, liposolubles mais très partiellement l'eau et les électrolytes. Elle est l'élément déterminant de la perméabilité cutanée.

- Enfin, la couche de Malpighi et la jonction dermo-épidermique, n'offre aucun obstacle au passage des produits ayant franchi les couches plus superficielles.

Ce revêtement superficiel présente des solutions de continuité, les follicules pileux et les pores des glandes sudoripares. Le follicule pileux est d'une voie de passage rapide, Le produit appliqué sur la peau s'infiltré entre la tige du poil et sa gaine, pénètre dans la glande sébacée dont les cellules sont très perméables. Il faut qu'il soit miscible au sébum en étant liposoluble ou émulsionné en phase aqueuse.

De nombreuses discussions ont eu lieu quant à l'importance respective de la voie transcutanée et transfolliculaire.

SCHEUPLEIN a récemment démontré par une analyse mathématique précise que dans une première heure, la diffusion se fait principalement par les follicules pileux et les glandes sudoripares et qu'à l'inverse dans une deuxième phase lente, le stratum cornéum devient la voie prépondérante (93).

L'absorption des stéroïdes

Elle dépend de la nature du médicament et de la nature de l'excipient

Rôle du Véhicule

Il a été démontré que les hormones, en général, sont nettement mieux absorbées lorsqu'elles sont appliquées dans des solutions contenant des liquides volatiles comme l'éther ou l'alcool, que sous forme de pommade grasse.

Les substances combinant une solubilité dans les solvants des graisses à une solubilité moindre dans l'eau, sont solubles dans le sébum. Pour JAYLE, les liquides les plus pénétrants sont les solvants miscibles à l'eau de nature alcoolique ou glycolique. Leur pouvoir de pénétration peut être encore majoré par l'adjonction de substances phénoliques ou thiophéniques.

Le liquide une fois évaporé laisse à l'intérieur des follicules pileux et sur le stratum cornéum un précipité d'hormones plus rapidement résorbé qu'une solution huileuse.

L'état de la peau, sa chaleur et son humidification peuvent multiplier par deux le facteur de diffusion, de là, l'utilité de pansement occlusif pour augmenter l'absorption de médicaments appliqués sur la peau.

Rôle de la nature du stéroïde

Les constantes de perméabilité pour les stéroïdes en solution aqueuse au travers du stratum cornéum hydraté varie avec un ordre de grandeur important, oestrone 3600, progestérone 1500, hydrocortisone 3.10^{-6} cmh

Leur perméabilité basse dans la couche cornée dépend d'abord de leur faible constante de diffusion et non d'une absence de solubilité dans celui-ci. Les constantes de diffusion de membranes sont d'un ordre de grandeur inférieur à celles des molécules neutres plus petites. Elles décroissent régulièrement à l'inclusion progressive de groupements polarisés (surtout les radicaux hydroxyl) à la molécule stéroïde (94).

Le mécanisme d'absorption percutanée fait donc intervenir la nature chimique tant de l'excipient, du stéroïde et de l'état physique de la peau.

L'ABSORPTION PERCUTANEE DES OESTROGENES ET LEUR METABOLISME

La réalité de l'absorption percutanée des oestrogènes est devenue classique en pharmacologie. GOLDZIEHER cite l'observation d'un homme de 44 ans, employé depuis 18 mois à l'extraction des oestrogènes urinaires. Ses mains baignaient dans une solution alcoolique de folliculine. Au bout de six mois, il constata l'apparition d'une gynécomastie avec atrophie testiculaire et impuissance. Dans les urines on trouva 184 gammas d'oestrogènes. Un mois après l'arrêt du travail, il n'y avait plus que 11 gammas.

On connaît aussi la fréquence des métrorragies post-ménopausiques consécutives à l'application de pommade de beauté où sont incluses des oestrogènes.

Chez les femmes ménopausées, A. NETTER et J.C. WEIL-FAGE ont appliqué sur la peau une solution d'oestrogènes. L'évolution des signes fonctionnels et des frottis cyto-hormonaux avec une réapparition des cellules superficielles éosinophiles, a amplement démontré l'efficacité de ce traitement. (73)

Des travaux similaires ont été pratiqués avec les progestatifs, les androgènes, l'acétate de désoxycorticostérone et la dexamétasone modifiant de façon patente signes cliniques et biologiques. (64)

Effets généraux et locaux

DAVID applique une solution de distilboestrol sur la peau du mamelon et de l'alvéole de cobayes d'un seul côté. Il obtient ainsi un effet unilatéral avec augmentation du mamelon et pigmentation de l'aréole. En appliquant une dose légèrement supérieure, il note un effet bilatéral. L'activité est d'abord locale puis générale à doses suffisantes, cependant dans certaines limites. (saturation du derme)

L'activité générale de l'oestrogénothérapie cutanée semble notablement différente de celle administrée par voie générale. Ainsi M.F. JAYLE a remarqué des effets différents évoquant une stimulation de l'axe hypothalamohypophysaire avec une action sur le psychisme, sur le système nerveux central et périphérique plus marquée par ce mode d'administration que par d'autres. (43).

Dans une thérapeutique à visée locale le lieu d'application cutanée n'est pas indifférent. C. BARA a montré que dans le blocage de la lactation une même dose d'oestrogènes s'avérait efficace sur les seins, inefficace au pli du coude.

Valeur qualitative et quantitative de cette oestrogénothérapie

M.F. JAYLE, S. VANDEL et B. DESFOSSES ont remarqué que par voie percutanée l'activité est doublée ou triplée pour l'oestrone l'oestradiol et l'oestriol par rapport à la voie souscutanée. Les activités sont voisines par ces deux voies d'administration pour le I6-épi-oestriol. En revanche, elle est nettement plus faible pour l'éthinyl-oestradiol, ce qui indique que la présence d'un radical éthinyl en I7 alpha sur la molécule ralentit considérablement sa pénétration par la voie transcutanée.

Des recherches réalisées au moyen de stéroïdes radioactifs ont tenté d'évaluer la quantité qui pénètre réellement dans la circulation générale. La méthode consiste, connaissant la radioactivité d'un produit appliqué sur la peau sous un pansement occlusif, à mesurer au bout de 24 heures, la radioactivité résiduelle et celle dans les urines et les fécès pendant trois jours au plus.

GOLDZIEHER et BAKER utilisent du I7 bêta oestradiol tritié et de la progestérone marquée au carbone I4 sur des cobayes adultes et sur trois femmes, 16,5 à 44 % de la radioactivité apparaît dans l'urine humaine en 72 heures avec des variations individuelles significatives. Ils notent que l'absorption cutanée de progestérone semble plus rapide que celle de l'oestradiol et que des concentrations plus élevées d'oestrone doivent augmenter le passage de ces stéroïdes. Ce qui revient à souligner l'importance de la structure chimique du stéroïde dans sa diffusibilité au travers de la peau.

Par une méthode similaire, M.F. JAYLE trouve avec le solvant utilisé dans l'actuelle contribution, un passage percutané de 10 à 20% seulement. (44) Ainsi l'oestrone transcutané est réellement de 5 à 10 fois plus active que par voie injectable.

L'activité biologique de certains oestrogènes étant deux fois plus forte par cette voie, il semble logique d'en déduire que l'activité est fonction de la lenteur de diffusion dans l'organisme. Cette voie paraît bien davantage physiologique que par voie sous cutanée ou orale, quasi similaire à une sécrétion endocrine.

Métabolisme des oestrogènes percutanés

En utilisant, en injections sous cutanées, l'oestrogène estérifié l'action est plus lente, plus forte. Elle implique en effet l'hydrolyse enzymatique tissulaire du dérivé estérifié. La voie percutanée par stockage dermique puis diffusion secondaire progressive réalise une administration très lente voisine de celle du produit estérifié administré en voie sous cutanée.

En parallèle avec les travaux de BUTENANDT qui ont mis en évidence l'importance du métabolisme extra-hépatique des androgènes percutanés marqués par rapport au métabolisme hépatique des androgènes administrés par voie parentérale, JENSEN injecte en solution saline des oestrogènes marqués.

La fixation hépatique est rapide et maxima au bout de 15 à 30 minutes avec une décroissance accélérée exprimant la vitesse du catabolisme de l'hormone. Au contraire, la fixation sur le récepteur utérin reste stable en plateau pendant 6 heures. NUNEZ utilisant l'oestrogène par voie percutanée constate une fixation très faible au niveau du foie, qui paraît en quelque sorte court-circuité, et une fixation aussi importante au niveau des organes-cibles que par voie injectable.

Le mode de liaison oestrogènes-protéines sériques en regard des formes libres et conjuguées, ainsi que le transport par voie sanguine et lymphatique jusqu'à l'effecteur joue probablement un rôle majeur. De nombreux travaux sont actuellement dirigés en ce sens.

Effets secondaires de l'oestrogénothérapie percutanée

Cette thérapeutique, caractéristique par son inertie ne provoque comme on pouvait logiquement le penser aucune des perturbations de l'oestrogénothérapie par voie orale ou parentérale que sont :

- L'intolérance digestive avec état nausée, voire vomissement.
- Les métrorragies par excès de stimulation de l'endomètre et privation
- La sidération de l'axe hypothalamo-antéhypophysaire.

Chez l'homme elle est rarement prescrite. Parfois, on peut noter une exagération de la pigmentation aréolaire réversible dès l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de gynécomastie, amyotrophie ou de chute de la libido.
(9)

Comme cela peut être aussi observé chez l'homme, quelques observations décrivent sur un terrain allergique féminin, une réaction érythémateuse qui cède aisément avec l'adjonction d'antihistaminiques.

Reste le problème le plus grave, la possibilité d'une cancérisation ou d'une poussée évolutive de cancer latent génital ou mammaire sous l'influence de l'oestrogénothérapie même modérée.

Il semble, au vue des publications de ces dernières années, statistiques à l'appui, que les oestrogènes ne peuvent être dangereux qu'à doses importantes et surtout prolongées.

KATZ soutient même que jamais aucune preuve réelle de cancérisation n'a été apportée.

A l'âge même où les taux d'oestrogènes sont les plus élevés, entre 18 et 25 ans, la proportion de cancers génitaux et du sein est négligeable.

120 femmes ménopausées ont été traitées par MUSTACCHI et GORDAN avec des oestrogènes de façon cyclique pendant une durée équivalente à 601 années. Le pourcentage de cancer aurait dû être de 5 à 6%, or il a été nul.

Le cancer de l'endomètre, réputé favorisé par l'oestrogénothérapie ou par des états d'hyperfolliculinie n'est pas en fait plus fréquent (GUSBERG, DOCKERTY, LARSON).

Des épithéliomas de l'endomètre sont diagnostiqués 15 à 30 ans après castration chirurgicale ou ménopause, dans des organismes où les quantités d'oestrogènes sont très faibles (SMITH-).

Il y a probablement simple coexistence entre néoplasmes de l'endomètre et hyperplasies endométriales, hyperplasies que peuvent provoquer les oestrogènes.

A l'inverse, WALLACH, PINCUS, GREEN BLATT, constatent la moins grande fréquence des cancers génitaux et du sein chez les femmes recevant des oestrogènes ou des cycles artificiels de façon prolongée que chez les femmes témoins.

Applications pratiques

Ces applications sont au premier chef locales.

Cette thérapeutique par les oestrogènes est proposée en dermatologie dans l'acné vulgaire et l'alopécie séborrhéique féminine. L'hypothèse pathogénique repose sur l'existence d'un déséquilibre du rapport androgène-oestrogène, qu'une concentration élevée d'oestrogènes compenserait. Des améliorations de 80 à 90% ont été notées par SHAPIRO (91)

Les troubles trophiques de la ménopause, tels que Kératodermie climatérique, vaginite sénile peuvent aisément s'amender par ce traitement.

L'application à une thérapeutique générale demeure indéniablement efficace même si elle est sujette à contestation. Elle recouvre en fait toutes les virtualités des oestrogènes oraux ou injectables avec cependant la grande supériorité d'une action pharmacodynamique quasi-physiologique comme nous l'avons vu précédemment.

Ces oestrogènes sont habituellement couplés en méthode séquentielle avec la progestérone percutanée.

Dans les hypomasties VALLIN obtient des résultats intéressants dans la mesure où le récepteur mammaire est indemne et la carence hormonale patente.

Dans les grandes insuffisances ovariennes, à la ménopause naturelle ou chirurgicale, VIGNALOU et LEMARCHAL proposent une thérapeutique substitutive séquentielle à long terme de 10 ans ou plus. Elle permet de maintenir la trophicité du tractus génital, prévient et diminue en fréquence et en intensité les troubles d'ostéoporose et surtout l'athérome et la maladie coronarienne. Ainsi la ménopause perdrait de sa brutalité fatale, aménageant une période de lente transition vers la sénescence.

Certains, arguant de la progressivité de l'action hormonale du traitement séquentiel percutané, l'emploient dans la perspective de bloquer l'ovulation. Aucun effet pathologique secondaire n'est noté, contrairement aux contraceptifs séquentiels oraux. Cependant se pose le délicat problème du seuil thérapeutique variable d'une femme à l'autre.

Enfin, nous terminerons par la méthode d'ablactation dans le post-partum immédiat par voie percutanée qui est l'objet de cette contribution.

Elle fut utilisée pour la première fois en 1954 par A. NOTTER et R. CATTIN. Ils reconnaissent l'intérêt de ce mode de blocage d'application facile, agréable pour l'accouchée, d'efficacité notable n'entraînant aucun accident hémorragique (76) (77) (5).

C. BARA en 1960 note dans sa thèse que seul le taux des phénolstéroïdes reste plus élevé que normalement, confirmant l'action probable des oestrogènes sur la prolactine. (6) (80)

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Cette expérimentation couvre 590 observations, elle a pour but de vérifier

- d'une part la valeur du blocage de la lactation dans le post-partum immédiat par les oestrogènes percutanés

- d'autre part l'absence d'effets secondaires ordinairement observés dans l'administration orale ou parentérale des oestrogènes.

MATERIEL D'EXPERIMENTATION

Le produit testé, commercialisé sous le nom de Percutacrine oestrogénique est présenté en flacon plastique de 28ml.

Sa formule répond à :

- | | | |
|--|-------|-------|
| - Un oestrogène naturel, l'oestrone | 0,5mg | } par |
| - Un oestrogène de synthèse le diéthylstilboestrol | 3mg | |

1 ml = 35 gouttes

Le flacon contenant 14 mg d'oestrone et 84 mg de diéthylstilboestrol suffit à un traitement complet.

L'application locale est faite par la patiente elle-même (ceci afin d'éviter l'imprégnation oestrogénique du personnel hospitalier) sur chaque sein, le sillon inter mammaire et les plis sous mammaires, parfois dans le creux axillaire en cas de glande mammaire annexe.

Lieu d'expérimentation

Deux séries d'études furent pratiquées :

- La première en date, à la maternité de l'hôpital de la Cité Universitaire, dirigée par le Docteur Cl. SCHEBAT, Chef de Clinique - Assistant

des Hôpitaux - pendant une période de 30 mois de septembre 1966 à mars 1969 - 429 cas. -

La seconde expérimentation à la Maternité de l'Hôpital Rothschild dirigée par le Professeur LE LORIER, Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux et conjointement à la Maternité de l'Hôpital de la Cité Universitaire sur une période de 4 mois, de juin 1969 à septembre 1969 - 161 cas -

Sujets d'expérimentation

L'indication de l'ablactation était posée sur des motifs d'ordre médical ou des raisons d'ordre personnel.

En entendant par motif médical, toute perturbation pathologique qui peut retentir tant sur la santé de la mère que sur celle de l'enfant.

Sur un échantillon de 100 cas, composé de 43 primipares et de 57 multipares, nous trouvons :

48 ablactations d'indication médicale

- 18 de motifs mammaires - par ordre de fréquence on note :

- les antécédents d'hypogalactie - 5 - et d'abcès de sein incisé - 5 -
- les interventions plastiques du sein - 3 -
- les tumorectomies (adéno-fibrome ou kyste) - 2 -
- les crevasses en tout début de lactation - 2 -
- les mamelons d'ombilication non réductible - 1 -

- 30 de motifs non mammaires couvrent :

- les cas où la lactation est inutile, que l'enfant soit mort ou placé dans un centre de prématurés qui refuse le lait maternel, que le lait soit toxique pour le nouveau-né (Iso-immunisation maternelle et enfant de facteur rhésus positif, Syphilis maternelle non traitée) - 8 -
- les cas où la lactation est reconnue comme aggravant une maladie maternelle :

a/ Affections respiratoires - 8 -

La tuberculose en fait quelle que soit sa localisation, lorsque son traitement reste en cours ou que la guérison remonte à moins de 5 ans.

L'asthme et la dilatation des bronches

L'insuffisance respiratoire

b/ Les cardiopathies rhumatismales - 2 -

c/ Les affections métaboliques - 3 -

Du fait d'un recrutement particulier, la Maternité de l'Hôpital de la Cité Universitaire reçoit une proportion bien supérieure de diabètes graves de la femme jeune, à morbidité et à mortalité élevée.

d/ Les affections neurologiques ou psychiatriques - 3 -

épilepsie traitée, antécédent de dépression ou de psychose du post-partum

e/ L'état général précaire - 6 - éthylisme, décalcification, maigreur ou grande obésité.

En contraste on vérifie que (52%) plus de la moitié des mères qui n'allaitent pas, prennent cette décision pour des motifs personnels

- 43 - ou sociaux - 9 -

48 indications médicales

- motifs mammaires	18	
- motifs non mammaires	30	
- lactation inutile		8
- affections respiratoires		8
- cardiopathies rhumatismales		2
- affections métaboliques		3
- affections neuro-psychiatriques		3
- état général précaire		6

52 indications non médicales

- motifs personnels	43
- motifs sociaux	9

Quoique persuadé de la qualité irremplaçable de l'allaitement maternel, nous avons toujours respecté le choix de l'accouchée. Pour la contraindre à allaiter, nous risquerions une lactation de mauvaise qualité et surtout son interruption brutale dès la sortie de maternité.

Il nous a semblé que le refus d'allaiter, de plus en plus fréquent était sous la dépendance d'une certaine conception de la Féminité contrariée par la Maternité. La dépendance physiologique à l'égard de l'enfant n'est voulue que jusqu'à l'accouchement. L'opinion du mari qui semble redouter la détérioration d'un jouet érotique est parfois, prépondérante.

En outre, il arrive de noter une contagion mentale sporadique. Brutalement, la quasi-totalité d'une salle commune n'allaitera plus, cette attitude sera devenue la norme. Il faudra renouveler complètement la population de la salle pour retrouver une attitude plus positive à l'égard de l'allaitement maternel.

La situation professionnelle nous a parue sans effet sur le refus d'allaiter - 39% sont sans profession, 50% déclarent avoir eu ou avoir une situation de simples employées ou de cadres moyens 11% sont ou seront cadres supérieurs.

La parité reste un élément plus déterminant. Sur un lot standard de l'Hôpital de la Cité Universitaire où la moyenne de primipares est de 53% nous avons trouvé qu'elles ne participaient qu'à 43% dans le lot de blocage de la lactation. Il faut probablement y voir l'effet d'une éducation reçue pendant les cours d'accouchement psychoprophylactique .

Dans la première expérimentation à l'hôpital de la Cité Universitaire de 1966 à 1969, le pourcentage global d'allactation a été de 26,2% pour 1633 accouchements. Il est remarquable de noter la progression générale de cette fréquence.

En 1966 18,9% - en 67 23,8% - en 68 29,1% - en 69 31,9%

Au cours de la deuxième expérimentation à l'hôpital Rothschild, sur un total de 485 accouchements, 25,6% des lactations ont été interrompues.

METHODES D'EXPERIMENTATION

Dans la première expérimentation, sur une période aussi longue qui va de 1966 à 1969, l'attitude thérapeutique a varié.

A la Maternité de l'Hôpital de la Cité Universitaire, les arrêts d'allaitement se faisaient antérieurement par compression des seins et prescription de diurétiques ou d'oestrogènes per os parfois d'androgènes en cas de tuberculose.

Dans un premier temps, de septembre 1966 à mars 1968, un traitement mixte fut institué - 2I8 cas -

- Percutacrine oestrogénique C IXX gouttes par jour pendant 7 jours
- Chlorothiazide 0,50 g et chlorure de potassium I g pendant 4 jours

La compression mammaire était dès lors abandonnée.

En avril 1968, le Docteur SCHEBAT suspend la prescription de diurétiques et modifie la posologie de la percutacrine.

Pendant les douze mois suivants, les doses sont dégressives, étalées sur 9 jours. - 2II cas -

Sur chaque sein :

- 30 gouttes 3 fois par jour, les 2 premiers jours : CLXXX
- 20 gouttes 3 fois par jour, les 3 jours suivants : CXX
- 10 gouttes 3 fois par jour, les 4 jours suivants : LX

Pour apprécier les résultats de ce premier travail, nous disposons comme documents de l'appréciation générale distribuée en quatre rubriques :

Absence de montée laiteuse

Simple tension mammaire

Tension mammaire douloureuse

Montée de lait.

Il a été possible de confronter ces résultats avec les courbes de température de pouls, la prescription éventuelle de traitement d'appoint : diurétiques - aspirine - antiphlogistine ou antihistaminique dans les réactions allergiques. Mais il nous manquait les détails du post-partum et du retour des couches.

Dans la deuxième expérimentation, nous nous sommes cantonnés à une expérimentation clinique.

La percutacrine était prescrite de la même façon que dans le travail précédent, à doses dégressives de 90 à 30 gouttes journalières sur chaque sein pendant 8 jours.

Pour des raisons d'ordre matériel et de personnel, la pratique de la méthode double aveugle fut éliminée.

Connaissant le mode d'action de la percutacrine oestrogénique, les dosages plasmatiques des phénolstéroïdes auraient été intéressants. En effet, leurs éliminations urinaires présentent trop de variations quantitatives spontanées pour avoir une réelle valeur. Les moyens financiers nous ont interdit cette recherche.

Le questionnaire dont on trouvera un exemplaire dans la page suivante fut rempli au jour le jour, analysant les trois paramètres classiques : congestion, douleur, et écoulement spontané.

La cotation numérique a été fixée comme suit :

- 0 - en l'absence de tout signe subjectif douloureux
- I - sensation de tension, de pesanteur du sein
- 2 - tension et chaleur locale perçue à la palpation
- 3 - douleur mammaire - le seuil douloureux est très variable d'une femme à l'autre.
- 4 - douleur avec colostrorrhée
- 5 - montée de lait habituelle

La note d'appréciation générale au terme du blocage de l'allaitement était donnée de la façon suivante :

- Excellente - lorsque la note quotidienne a toujours été zéro
- Bonne - lorsque la note I n'a pas été donnée plus de 4 jours ou la note 2 plus de 2 jours
- Moyenne - lorsque les notes I et 2 ont été données pendant 5 jours ou lorsque la note 3 a été enregistrée pendant 2 jours ou la note 4 pendant I jour.
- Mauvaise - lorsque la cotation dépassait les barèmes précédents ou qu'apparaissait la note 5.

NOM AGE PROFESSION NATIONALITE PARITE DATE - Numéro Accouchement

ALLAITEMENTS ANTERIEURS

I / Maternel : durée : incidents
 2 / Artificiel : Motif : médical personnel

moyens (a) : compression des seins diurétiques
 oestrogènes androgènes progestatifs
 résultats (b) :

RETOUR DE COUCHES

I / date

2 / Abondance :

ACCOUCHEMENT ACTUEL

(a) simple forceps césarienne terme

Blocage de la lactation : motif : médical
 Percutacrine : ème heure après l'accouchement

personnel

gouttes de percutacrine 3 fois
 par jour

thérapeutique d'appoint

(b) résultats quotidiens

(a) appréciation générale

excellent bon moyen mauvais

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

(a) mettre une croix dans la case utile

(b) 0 = seins non modifiés ; I = simple sensation de seins tendus ; 2 = seins tendus ; 3 = tendus et douloureux ; 4 = 3 + écoulement de colostrum ; 5 = montée ++ (malaise général - insomnie - fièvre)

Du point de vue subjectif l'accouchée était interrogée sur la sensation de tension, de pesanteur du sein, la présence ou l'absence de douleur au niveau des seins et de la région axillaire.

Du point de vue objectif, nous avons apprécié la consistance de la glande en cas de sensation de tension, la présence ou l'absence d'un bourrelet dur à la partie supérieure de la glande, la chaleur locale

Nous nous sommes abstenus de toute expression du mamelon, manoeuvre au demeurant pénible qui risque de déclencher la sécrétion de lait par réflexe neuro-hypophysaire.

Au près des multipares, nous nous sommes enquis des modalités de leur allaitement ou du précédent blocage. La technique employée n'a pas toujours pu être précisée.

Au cours des consultations post-natales, l'existence d'une montée laiteuse secondaire était recherchée, la survenue et l'abondance du retour de couches, notées.

Dans cette 2^o période de 4 mois, de juin à septembre 1969, il y eut 161 arrêts de lactation.

Seuls, 102 questionnaires furent retenus :

- 70 à la maternité de l'hôpital Rothschild
- 32 à la Maternité de l'hôpital de la Cité Universitaire

car ont dû être éliminés les questionnaires insuffisamment remplis; les observations où l'arrêt d'allaitement ne répondait pas au post-partum immédiat les hypogalacties ; les thérapeutiques hybrides où, en l'absence de l'expérimentateur, étaient adjoints divers diurétiques de façon systématique.

PREMIERE EXPERIMENTATION

Analyse des résultats

Dans la série percutacrine oestrogénique - diurétique de 218 cas, nous trouvons :

- Absence de congestion mammaire 63,3 %
- Congestion mammaire isolée 25,6 %
- Tension douloureuse et écoulement 8,2 %
- Montée laiteuse 2,7 %

Dans la série percutacrine oestrogénique utilisée seule de 211 cas, nous trouvons :

- Absence de congestion mammaire	54	%
- Tension mammaire indolente	36	%
- Tension douloureuse et écoulement	8	%
- Montée laiteuse	2	%

Interprétation des résultats

L'existence d'une tension mammaire semble plus fréquente dans l'usage isolé de la percutacrine. Cependant, l'accouchée n'est nullement incommodée par cette sensation de pesanteur.

Aussi en additionnant les deux premiers résultats de chaque série, que l'on peut considérer comme des succès thérapeutiques on obtient :

88,9 % avec percutacrine - diurétique

90 % avec percutacrine

L'adjonction de diurétique n'offre donc pas de réel intérêt. A posteriori, l'emploi de la percutacrine se trouve justifié. On notera cependant que sa posologie était alors régulièrement dégressive, mieux adaptée.

DEUXIEME EXPERIMENTATION

Analyse et interprétation des résultats

Nous avons trouvé des pourcentages globaux, quant à l'effet thérapeutique, similaire à l'expérimentation précédente.

Résultats excellents - 44 %

Bons - 43 %

Moyens - 11 %

Echec - 2 %

Rôle de l'allaitement antérieur

En répartissant les accouchées selon leur parité et les antécédents d'allaitement, nous avons :

43 % de primipares

32 % de multipares ayant allaité antérieurement

25 % de multipares n'ayant jamais allaité

En recherchant le pourcentage d'échecs et de résultats moyens par catégorie de femmes, nous avons :

5 % chez les primipares
28 % chez les multipares ayant allaité antérieurement
8 % chez les multipares n'ayant jamais allaité

En comparant ces deux statistiques, il apparaît nettement que la percutacrine connaît moins de succès chez les femmes ayant déjà allaité. En d'autres termes, le succès thérapeutique est majeur pour les femmes n'ayant jamais allaité, qu'elles soient primipares ou multipares.

Pour améliorer ces résultats, nous pensons qu'il faudrait augmenter les doses en cas d'antécédents d'allaitement antérieur.

Il n'a pas été trouvé de différence statistique en fonction du nombre et du temps d'allaitement maternel.

Rôle du moment de la prescription

L'intervalle de temps libre entre la délivrance et le début de la thérapeutique influe comme cela est classique sur les résultats.

Cet intervalle est de 12 heures en moyenne dans les résultats excellents et bons, 17 heures dans les résultats moyens 32 heures dans les échecs.

Ceci souligne l'importante inertie de l'oestrogénothérapie percutanée qu'il faudrait commencer dès la sortie de la salle de travail.

Comparaison avec l'ablactation précédente

En confrontant les données d'interrogatoire sur l'arrêt de lactation précédent et les cotations obtenues avec la percutacrine il est remarquable de noter que non seulement aucune accouchée n'a considéré le résultat comme inférieur à celui des autres méthodes mais comme supérieur pour 25 % d'entre elles.

Existence d'une montée de lait secondaire

Par l'interrogatoire en consultation post-natale, nous avons trouvé dans 11 % des cas un écoulement mamelonnaire d'abondance très modeste, entre le 10ème et le 12ème jour.

Cette colostrorrhée reste rigoureusement indolente et n'a jamais entraîné la perscription d'anti-inflammatoire ou de bandage des seins.

Date et abondance du retour de couches

Dans le questionnaire où les accouchées ont été revues en consultation post-natale à 1 mois 1/2 2 mois, on note 43 % de retour de couches, ce qui est normal compte tenu de la date variable de la consultation.

Aucune thérapeutique n'a été proposée à l'occasion du retour de couches proprement dit. On peut conclure à l'absence de retentissement secondaire sur la date et l'importance du retour de couches.

TOLERANCE DU PRODUIT

Sur la totalité des expérimentations, il a été prescrit par trois fois (0,5%) des antihistaminiques pour une réaction érythémateuse, non prurigineuse aisément contrôlable. La thérapeutique percutanée a alors été interrompue.

REMARQUES ANNEXES

Toutes les femmes ayant déjà subi un arrêt de lactation se sont toutes déclarées satisfaites de l'absence du bandage compressif des seins, inutile avec la percutacrine.

A propos de l'application cutanée du produit par l'accouchée elle-même, nous avons remarqué de temps à autre, des erreurs de posologie difficilement contrôlables.

Cette auto-thérapeutique nécessite un minimum de collaboration de l'accouchée et entraîne probablement un peu d'auto-suggestion qui doit aider à la qualité du résultat.

Au niveau des seins nous avons noté assez fréquemment l'asymétrie de réaction à la thérapeutique, comme une colostrorrhée unilatérale.

Enfin, et cela reste inexpliqué, 5 femmes nous ont déclaré avoir depuis cette thérapeutique, l'impression d'une poitrine plus ferme qu'avant la grossesse.

C O N C L U S I O N

Au terme de cette étude, l'expérimentation clinique nous permet de confirmer la valeur de la technique du blocage de la lactation par les oestrogènes percutanés dans le post-partum immédiat.

Nous avons remarqué :

- 1/ Le grand confort de la méthode d'application sans compression mammaire, exigeant la participation active des patientes.
- 2/ La nécessité d'emploi dans les douzes premières heures du post-partum pour obtenir un plein effet thérapeutique.
- 3/ L'efficacité majeure auprès des mères n'ayant jamais allaité.
- 4/ La très rare réaction allergique au produit solvant 0,5 %
- 5/ L'adjonction de diurétique dans les trois premiers jours n'apporte aucune différence dans la qualité des résultats.
- 6/ Au total 87 % de bons résultats
II % de résultats moyen
et seulement 2 % d'échec.

Vu le Président de Thèse
Professeur F. LEPAGE

Vu le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- I - ALBEAUX - FERNET M. -
Les hormones en thérapeutique, Legrand et Cie
Edit. 1948.
- 2 - ANDREOLI C.
Inhibition de la lactation au moyen de la distention utérine
Rev. Franc. Gyn. Obst. av. 1958 53 4, 321 - 327
- 3 - ANNALES ENDOCRINOLOGIE 1956, 17 519-595
Symposium sur la physiologie de la lactation.
- 4 - BAKER R.E. et GOLDZIEHER J.W.
Méthode simple de dosage des métabolites stéroïdiens dans les
urines et son application à l'étude de l'absorption percutanée.
Acta - Endocrinol 1961. 38 276. 284
- 5 - BANSILLON E., NETTER A. et CATTIN R.
Essai de blocage de la montée laiteuse par hormonothérapie
percutanée : Gyn. Obst. (suppl/). 1954 6 5 637
- 6 - BARA C.
Le blocage de la sécrétion lactée par l'administration percutanée
d'oestrogènes
Thèse LILLE 1961.
- 7 - BARSANTINI J.C. et MASSON G.M.
Inhibition de la lactation. An. Fac. Méd. Montévidéo.
Mai-Juin 1950 : 35 5-6 709-729.
- 8 - BAWOR F.
Interruption de la lactation par diurétiques.
Polski Tygod. Lek., 6 Juin 1966 21 23, 872-873.

- 9 - BAZEX A. SALVADOR R. DUPRE A. et CHRISTOL B.

Gynécomastie et hyperpigmentation aréolaire après oestrogénothérapie locale antiséborrhéique.

Bull. Soc. Franç. Derm. 1967 74 4, 466

- 10 - BERTROU J.

Suspension rapide de la sécrétion lactée dans le post-partum, par un freinateur hypophysaire.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Avril-Mai 1956 8, 2, 232-233.

- 11 - BETTOCHI S.

Recherches expérimentales sur l'action antigalactogène de l'oestriol.

Clin. Obs. Gyn. Déc. 1960 62 6, 387-391

- 12 - BIRNBERG C.H. KURZROCK L. KLOR S.J.

Inhibition de la lactation au cours de la puerpéralité par le propionate de testostérone - Am. J. Obst. Gyn. Janvier 40, 39 I 107-109.

- 13 - BLOCH S.

A propos de l'action percutanée de quelques oestrogènes sur la lactation et sur les organes génitaux des petits à la mamelle chez la souris.

Schweiz. méd. wschr. 24 Juil. 1954 84 30 892-894

- 14 - BONHOMME A.

L'absorption percutanée des oestrogènes. -

Sem. Hôp. Paris 6 Juil. 1950 26 2444-2445

- 15 - BOOKER D.G. et PAHC I.R.

Control of post partum breast engorgement with oral contraceptives.

Am. J. Obst. Gyn. Ant 67 98 8, 1099-1101.

- 16 - BRANDSTETTER F. UND ARTNER J.

Inhibition de la lactation par l'iso-indoline

Zbl. Gynaäk 9 Fév. 63

- 17 - BURKHARDT G.

Le développement des Cancers du Sein au cours de la grossesse et de la lactation

Zbl. Chir. 14 Mai 1960 20, III4-III8.

- 18 - BUTENANDT A. GUNTHER H. TURBA F.

Zur primären Stoffwechselwirkung des Testostérons

Happe Seyler's Z. Physiol. Chem. 1960 322 28-37

- 19 - CHEYNIER J.M. BOUTIN P. CHEYNIER-AUGET C.
Etude comparative du blocage de la montée laiteuse par un oestrogène à administration percutanée et par un diurétique.
Rev. Franç. Gyn. 1969, 64 4, 191-194
- 20 - COHEN J.
Inhibition de la montée laiteuse par un norstéroïde progestatif actif par voie orale.
Sem. Hôp. Paris 8 déc. 1964 40 53 2904.
- 21 - CYNA H.
La pénétration cutanée des hormones sexuelles.
Soc. Edit. d'Enseignement Sup. Paris 1951.
- 22 -- DAVID M.H. et Col.
J. Clin. Endocr. 1965 5, 138.
- 23 - DELECOUR M. et MONNIER J.C.
Rôle de la région hypothalamo-hypophysaire dans la sécrétion lactée.
Rev. Franç. Gyn. Obst. Mai 67 62 45 227 232
- 24 - DUMONT M. et GUIRAN G.
Action de la vitamine BI sur les oestrogènes employés comme inhibiteurs de la sécrétion lactée.
Gynéc. Obst. 1950 49 2, 194-198
- 25 - ELLER JJ. et ELLER WD.
Oestrogenic - Ointments - Cutaneous effects of topical application of natural oestrogène with reports of 321 biopsies.
Arch. of Dermat and Syph 1949 59 p. 449.
- 26 - EMRAN J.
Inhibition de la montée laiteuse par l'hygroton.
Marseille Méd. 1966 103 I, 69-70.
- 27 - FARKAS G. et NEGRUT I.
Etudes expérimentales chez l'animal du blocage de la lactation par le Largactil.
Zbl. Gyn. 1e 12 Déc. 1959 50 1987-1992.
- 28 - FOLEY W.E. Jr
Influence du dosage et du moment de l'administration des hormones dans la suppression de la lactation.
Am. J. Obst. Gyn. Oct. 1961 82 4, 856-859.
- 29 - FOLLNER
Influences Exogènes sur la lactation
Arch. F. Gyn. 1950 178 166-168.

- 30 - FOTITCH J.
Traitement de l'engorgement douloureux des seins par l'hormone du Corps jaune.
Gyn. Obst. 1950 49, I : 96 98.
- 31 - FROEWIS J. et STIGLBAUER M.
Inhibition de la lactation produit-elle un effet sur le cycle menstruel ?
Wien. Klin. Wochs., 24 Juil. 1959 71 30 529-530
- 32 - GOLDBERG M.B. et HARRIS F.I.
L'emploi de crèmes à base d'oestrogènes.
J. A.M.A. 25 Oct. 1952 150 8, 790-791.
- 33 - GORINS A.
Comment peut-on arrêter la sécrétion lactée après l'accouchement ?
Vie Méd. Oct. 1961 42 N° Spécial 91-92.
- 34 - GREENBLATT R.B. MAHESH V.B. et SHAPIRO S.T. et RIGAS L.C.
Aspects cliniques et physiologiques des hormones ovariennes
Arch. of derm. Juin 1964 89 6 846-857.
- 35 - GRISCHENKO I.I. GRISCHENKO M.P. et UVAROV A.T.
Inhibition de la lactation par suggestion.
Akoucherstve i Guinek. (Moscou). 1966 II. 69-70
- 36 - GROSVENOR C.E. VENA F. DAHRIWALA P.S. et Mc CANN S.M.
Réduction de la sécrétion de lait par le facteur inhibant la prolactine : nouvelle évidence de l'action des stimuli extérocepteurs sur la libération de prolactine hypophysaire chez le rat.
Endocrinology nov. 1967 81 5 1021-28
- 37 - GUERITAT
Blocage de la montée laiteuse par les hormones retard liposolubles
La Clinique 546, avril 1960 184.
- 38 - GUILHEM P. PONTONNIER A. - MONROZIES M. BARDENAT M. et MERLE BERAL A.
Essai de blocage de la galactogénèse par la Méthylergobasine
Bult. Féd. Soc. Gyn. Obst. Juin-août 1967 15 3 277-279.
- 39 - HELLIES H.P.
Contribution à l'étude de l'état hormonal au cours de la lactation
Etudes expérimentales chez la rate de la cytologie endométriale et du comportement myométrial
Thèse Bordeaux 1957.

- 40 - HODGE C.
Suppression de la lactation par le stilboestrol
Lancet Août 67 7510 286-287.
- 41 - HOFMANN H.
L'augmentation par l'électro-endosmose de la résorption transcutanée
d'hormone sexuelle féminine -
Endokrinologie, nov. 1950 27 5/6 292-296.
- 42 - JAYLE
Intérêt de la voie percutanée en hormonothérapie.
Concours médical du 5 Mai 1951.
- 43 - JAYLE F. VALLIN Y. et VANDEL S.
Résultats expérimentaux et cliniques obtenus avec les hormones
oestrogènes et lutéales appliquées sur la peau.
Gyn. Obst. 1950. Suppl. 2 4bis, 218-224.
- 44 - JAYLE M.F. VANDEL S. DESFOSSES B.
Comparaison de l'action biologique de différents oestrogènes
administrés par voie sous cutanée, orale ou transcutanée.
C.R. de Soc. de Biol. 1965 159 3, 579-582.
- 45 - JAYLE M.F. LONGCHAMPT J. et ROBEL P.
Rôle du foie dans le métabolisme des hormones sexuelles.
Foie et glandes endocrines 1967.
- 46 - JAMAIN.
Physiologie de la lactation -
Thèse de Paris 1942.
- 47 - JENSEN E.V.
Metabolic fate of sex hormones in target tissues with regard to
tissue specificity
Proceedings 2 nd intern. Congress Endocr London 1964.
Excerpta - Médica Found 1965, 83 420-433.
- 48 - KAISER R. et REGENSBURGER E.
Expériences d'arrêt de la lactation à l'aide de combinaisons
hormonales
Münch. Med. Wschr. 3 Oct. 1952 94 40, 2029-2031.
- 49 - KARIHER D.H. et SMITH T.
Une méthode simple pour la suppression de la lactation
New-York State J. Med. 1er Juin 1958 58 II, 1887-1888.

- 50 - KAYSER.
Physiologie de la lactation.
Flammarion 1963.
- 51 - KELLER S.
Inhibition de la montée laiteuse par la méthyltergobasine
Maternité 1967 16 3 101-108.
- 52 - KELLER J.
La suppression de la lactation. Quelques opinions
Bull. Union Méd. Canada Sept. 1961 96 9 987-89.
- 53 - KING A.G.
Prophylaxie de l'engorgement des seins dans les suites de couches
à l'aide de fortes doses d'oestrogènes retard.
Am. J. Obst. Juillet 1959 78 1, 80-85.
- 54 - KOSAR W. NASH W. et BUXTON C.L.
L'emploi du Diénoestrol pour empêcher la lactation chez les mères
qui ne le désirent pas.
Am. J. Obst. Gyn. mars 1953 55, 3, 639-643.
- 55 - LACOMME M.
La sécrétion lactée - Maternité Juin 53 2 1, 13-21.
- 56 - LAGRANGE M.
Inhibition de la montée laiteuse par un norstéroïde progestatif
actif par voie orale.
Gyn. prat. 1964. 15 2, 113-117.
- 57 - LEEB H. et SPURNY J.
Suppression de la lactation par l'Ethinylestradiol
Wien. Med. Wschr 21 Mai 1955 195 20-21 438.
- 58 - LO PRESTO B. et CAYPINAR E.Y.
La prévention de la lactation après l'accouchement par administration
de Deladumone. Durant le travail
J.A. 17 Janvier 1959 169 3 250-252.
- 59 - LYONNET R.
Propos sur l'allaitement maternel - Rareté de ses contr-indications
valables.
J. Méd. Lyon mai 67 48 1121 887-895.
- 60 - MAC DONALD D. et O'DRISCOLL K.
Suppression de la lactation.
Lancet 25 Sept. 1965 7413 623.

- 61 - MC KENSIE AM.
Absorption percutanée des stéroïdes
Arch. Derm. 1962 86 611-614.
- 62 - MAGNIN P. et THOULON J.M.
Comment prévenir et inhiber la sécrétion lactée ?
(à propos de 331 observations)
J. Méd. Lyon 5 nov. 1964 45 1064 1827-1840.
- 63 - MAGNIN P. THOULON J.M.
La prévention et l'inhibition de la sécrétion lactée
Vie médicale mars 66 47 71-78.
- 64 - MATHIEU M.
Etude sur la corticothérapie générale obtenue par l'administration
percutanée de dexaméthasone
Thèse Paris 1968.
- 65 - MAURER H.J.
Recherches statistiques sur l'influence des hormones folliculaires
sur l'étiologie du cancer du sein
Déc. 1954 95 4 605-608.
- 66 - MAUVAIS JARVIS P. BAUDOT N. et BERCOVICI
Etudes in vivo du métabolisme de la progestérone percutanée
J. Clin. Endocr. 1969 129 417.
- 67 - MAUVAIS JARVIS P. BERCOVICI J.P.
Relation entre le métabolisme extra hépatique et le mode d'action
de la testostérone.
Rapport X^e réunion endocrinologistes sept. 69 181-199.
- 68 - MONCKEBERG
Gêne de la lactation à l'aide de l'hormone placentaire
Arch. F. Gyn. 1950 178 165-166
- 69 - MORARI M.
Arrêt de la lactation par inhibition du diencéphale
Geburts. Frauenh. mars 1957 17 3 249-254.
- 70 - MORIN P. TROISIER S. et RAIMAN J.
Inhibition de la montée laiteuse par association oestrogéno-andro-
génique.
La Clinique oct. 60 55 551 417
- 71 - MORTOND, G. et MILLER J.S.
Suppression de la lactation par le Stilboestrol.
Am. J. Obst. Gyn. Nov. 1951 62 5 1124-1128.

- 72 - MULLER F.G.
Arrêt de la lactation par le Dienoestrol.
Deutsch. Med. Wschr 13 Juin 1952 77 24 769.
- 73 - NETTER A. et WEILL FAGE J. Chr
Etude de la pénétration percutanée des hormones oestrogènes
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris mai 1950 15-16 727-731.
- 74 - NETTER A. et CATTIN R.
Blocage de la lactation par l'administration percutanée d'oestrogènes
ou d'androgènes (à propos de 175 observations)
Hôpital, nov. 1954 42 640, 547-550.
- 75 - NOSKO L.
Traitement externe par une pommade à base de corticoïdes et
d'oestrogènes.
Wien Med. Wschr, 2 dec 1961 III 48 831-833.
- 76 - NOTTER A. NOEL et KOSLOUSKY.
Prophylaxie des montées laiteuses indésirables ; Action des
oestrogènes de synthèse sur la suppression ou le décalage de la
congestion mammaire douloureuse,
Bull. Ass. Gyn. Obst. Langue Française 1950 2 4 447-448.
- 77 - NOTTER et CATTIN.
Blocage de la lactation par l'administration percutanée d'oestrogènes
ou d'androgènes.
L'Hôpital, Nov. 1954 42 640 547-550.
- 78 - NULSEN R.O.
Le Tace, un nouvel oestrogène pour inhiber la lactation.
Am. J. Obst. Gyn. Mai 1953 65 N° 5 1048-1051.
- 79 - OOTERBOSCH J.
Emploi de polythiazide comme freinateur de la lactation.
Bruxelles méd. 15 mai 1966 46 20 513-523
- 80 - PALLIEZ R. DELECOUR M. SAVARY J. VITSEM et MONNIER J.C.
Blocage de la sécrétion lactée par l'administration percutanée
d'oestrogènes.
Bull. Méd. Soc. Gyn. Obst. Juin-Juillet 1960 12 3 273-274.
- 81 - POCKRANDT H.
Action sur la peau d'un oestrogène synthétique (diacétate de
dioenestrol au cours de l'administration percutanée.
Zschr. Geb. Gyn. 1954 141 85-97

- 82 - PORTES L. DALSACE J. et WALLICK R.
Rôle inhibiteur des sels de testostérone sur la lactation chez la femme
C.R. Soc. Biol. 1939 II p. 1100
- 83 - PRIMROSE R. et TREMBLAY P.
Etudes sur la suppression de la lactation par les hormones
Am. J. Obst. Gyn. Juin 57 75 6 1218-1223.
- 84 - PUCK A. et SIEBER M.
L'inhibition de la lactation de femmes accouchées récemment par l'oestriol.
Münch Med. Wschr. 17 nov. 1961 103 46 2287.
- 85 - ROMANI J.D.
Le blocage de la lactation par les oestrogènes. II.
Le blocage de la lactation par l'éthinyl-oestradiol en prise orale.
Gyn. Obst. 1950 49 4 404-408
- 86 - ROSA
Physiologie de la lactation
E. M. C. 66
- 87 - ROSENBERG E. et POTS P.
Etudes comparées sur les effets de blocage de la lactation des hormones sexuelles et de la paraoxypropionophénone.
Wschr Geburt. Gyn. 1962 158 I, 94-113.
- 88 - ROTHMAN S.
Importance clinique de l'absorption percutanée.
Triangle 1966 6 5, 188-198.
- 89 - ROULAND M.
Inhibition de la sécrétion lactée par l'administration rectale de Chlorotrianisène.
Gazette médicale I avril 59.
- 90 - RYPSON et ZIELINSKY J.
Inhibition de la lactation par le phénobarbital.
Pol. Tyg. Lek. 18 52 1956.
- 91 - SHAPIRO I.
Les oestrogènes locaux : effets cliniques et accidentels
J. Clin. Endocr. Juin 1952 n° 6 751-760.
- 92 - SHELMIRE J.B.
Observations on the role of vehicles in percutaneous penetration.
A.M.A. Arch. Derm. 1958 78 191-195.

- 93 - SCHEUPLEIN R.J.
Mécanisme de l'absorption percutanée
J. Invest Derm. 1967 81 79-88.
- 94 - SCHEUPLEIN R.J. BLANK I.H.
Percutaneous absorption of steroide
J. Inv. Derm. 1969 32 63-70.
- 95 - SCHMIDT-UEBERREITER E.
Attention aux glandes mammaires en cas d'utilisation d'oestrogènes.
Wien. Klin. Wschr. 28 aout 1953 65 35 691-694 (Bibliogr).
- 96 - SCHOCKAERT J.A. et FERIN F.
Stilboestrol et Montée laiteuse
Gyn. et Obst. 1939 40 2, p. 138-141.
- 97 - STEIN W.W.
Valeur d'une combinaison de Testostérone et de Valérianate d'Oestra-
diol pour l'inhibition de la lactation.
Am. J. Obst. Gyn. Juillet 1958 76 I, 108-117.
- 98 - THOULON J.M. et COSENTINO J.L.
Mise au point sur la prévention ou l'inhibition de la lactation.
Cahiers méd. Lyonnais, 20 mai 1969 45 14, 1589-1600.
- 99 - TRAISSAC R. et CHAUVERGNE J.
Aspects carcinologiques des risques mammaires de l'oestrogénothérapie.
Rev. Franç. Gyn. Obst. Juin 1968 63 n° 6 297-300
- 100 - VALETTE G. et HUERRE M.
Etude de différentes méthodes pharmacodynamiques applicables à
l'évaluation de l'absorption cutanée des excipients pour pommades
Ann. Pharm. Franç. 1957 15 601-611.
- 101 - VERCROYSSSE J.
Inhibition de la lactation, étude comparative d'une association
oestro-androgène et d'un diurétique
Bruxelles méd. 18 déc. 1966 46 51 1258-1266.
- 102 - WATROUS J.B.
Inhibition de la lactation par la Déladumone injectée pendant le
travail ou juste après la délivrance.
J.A.M.A. 1959 169 126-246.
- 103 - WATSON P.S.
Inhibition "Instantanée" de la lactation
Practitioner, aout 1969 203 1214, 184-186.

IO4 - ZONDEK B.

Folliculine.

Klin Wochensch. 1929 48 22 29.

TABLE DES MATIERES

I	<u>INTRODUCTION</u>	p. 1
II	<u>RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION</u>	p. 3
	La mammogénèse	
	La sécrétion de colostrum	
	La lactogénèse	
	Le mécanisme de la lactogénèse	
	La galactopoïèse	
III	<u>LES DIVERSES METHODES DE BLOCAGE DE LA MONTEE LAITEUSE</u>	p. 7
	La compression mammaire	
	Les diurétiques	
	Les thérapeutiques hormonales	
	- androgènes	
	- oestrogènes	
	- association androgènes-oestrogènes	
	- progestatifs de synthèse	
	Les autres méthodes	
	Résultats comparés	
IV	<u>L'ABSORPTION PERCUTANEE DES STEROIDES</u>	p. 12
	L'absorption des stéroïdes sexuels	
	Rôle du véhicule	
	Rôle de la nature du stéroïde	

V	<u>L'ABSORPTION PERCUTANEE DES OESTROGENES, LEUR METABOLISME</u>	p. 14
	Effets généraux et locaux de cette thérapeutique	
	Valeur qualitative et quantitative	
	Métabolisme périphérique	
	Effets secondaires	
	Applications pratiques	
VI	<u>EXPERIMENTATION CLINIQUE</u>	p. 20
	Matériel d'Expérimentation	
	- lieux	
	- sujets	
	Méthodes	
	Première Expérimentation	
	- Analyse des résultats	
	- Interprétations	
	Deuxième Expérimentation	
	- Analyse des résultats	
	- Interprétations	
	- rôle de l'allaitement antérieur	
	- rôle du moment de la prescription	
	- comparaison avec l'ablactation précédente	
	- montée de lait secondaire	
	- date et abondance du retour de couches	
	- Tolérance du produit	
	- Remarques annexes	
VII	<u>CONCLUSIONS</u>	p. 31
VIII	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

